UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 58

A PROPOS DE QUELQUES MALADES TRAITÉS PAR LA RAUBASINE A FORTES DOSES

EXPLORATION DES MODIFICATIONS VASCULAIRES PAR LES RADIOS ISOTOPES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Paul DEGUISE

Chevalier de la Légion d'honneur

MEMBRES DU JURY

MM. GÉRAUD, *Président*
BRU
RIBAUT
GREZES-RUEFF
RASCOL, *Suppléant*

Assesseurs

ANCIENNE IMPRIMERIE NARBONNE
PAMIERS
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0010

A PROPOS DE QUELQUES MALADES TRAITÉS PAR LA RAUBASINE A FORTES DOSES

EXPLORATION DES MODIFICATIONS VASCULAIRES PAR LES RADIOS ISOTOPES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 58

A PROPOS DE QUELQUES MALADES TRAITÉS PAR LA RAUBASINE A FORTES DOSES

EXPLORATION DES MODIFICATIONS VASCULAIRES PAR LES RADIOS ISOTOPES

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Paul DEGUISE

Chevalier de la Légion d'honneur

MEMBRES DU JURY

MM. GÉRAUD, *Président*
BRU
RIBAUT
GREZES-RUEFF
RASCOL, *Suppléant*

Assesseurs

ANCIENNE IMPRIMERIE NARBONNE
PAMIERS
1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen. . . . . MM. LAZORTHES.
1er Assesseur. . . . . BLANC.
2e Assesseur. . . . . N...
Doyens honoraires. . . . . GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.
Professeurs honoraires. . . . . MM. VALLOIS, CLERMONT, DUCUING, RIBAUT, NANTA, TAPIE, SOULA, RISER, DELAS,

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale. . . . . MM. MÉRIEL, GADRAT.
Clinique chirurgicale et Gynécologique. . . . . FABRE (Pierre).
Clinique chirurgicale et du Cancer. GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques. . . . . BAZEX.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . MOREL.
Clinique des Maladies des Voies urinaires. . . . . LHEZ.
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . GÉRAUD.
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM.
Clinique odonto-stomatologique. . . N...
Clinique ophtalmologique. . . . . CALMETTES.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET.
Clinique rhumatologique. . . . . RUFFIÉ (René).
Clinique traumatologique des membres. . . . . RIEUNAU.
Accouchement et obstétricie sociale. . . . . PONTONNIER.
Anatomie. . . . . LAZORTHES.
Anatomie appliquée. . . . . POULHÈS.
Anatomie pathologique. . . . . FABRE (J.).
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU.
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIÉ.
Electro-Radiologie. . . . . MARQUÈS.
Embryologie générale. . . . . BROUSSY.
Histologie. . . . . BIMES.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie. . . . . DARNAUD.
Médecine Légale et du Travail. . . PLANQUES.
Médecine Sociale. . . . . BONHOURE.
Parasitologie. . . . . BOUISSET.
Pathologie chirurgicale. . . . . DAMBRIN.
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . . . SENDRAIL.
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT.
Physiologie. . . . . LAPORTE (Yves).
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET.
Physique biologique et médicale. . BUGNARD.
Propédeutique médicale. . . . . N...
Thérapeutique. . . . . DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée. . MM. COULOUMA.
Pathologie médicale. . . . . LAPORTE (J.).
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale. . . . . DOUSTE-BLAZY.
Physique médicale. . . . . BRU.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie pathologique. . . . . MM. BOUISSOU.
Anatomie. . . . . LARENG.
Anesthésiologie. . . . . ESTRADE.
Carcinologie. . . . . PLANEL.
Histologie et embryologie. . . . . BASTIDE.
Parasitologie. . . . . RUFFIÉ (Jacq.).
Pathologie expérimentale. . . . . GLEIZES.
Physiologie. . . . . MONTASTRUC.
Physiologie. . . . . BESSOU.
Physique médicale. . . . . COMMANAY.

AGRÉGÉS

Médecine générale. . . . . MM. MONNIER, RIBAUT, DELAUDE, CALAZEL, RASCOL.
Chirurgie générale. . . . . ENJALBERT, FICAT, PASQUIÉ, SOUQUET, SARRAZIN.
Médecine Légale. . . . . GRÈZES-RUEFF.
Dermatologie et syphiligraphie. . . . DUPRÉ.
Hydrologie. . . . . DENARD.
Obstétrique. . . . . ESPAGNO.
Odontostomatologie. . . . . CADENAT (H.).
Pédiatrie. . . . . BARDIER.

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie. . . . . MM. THOMAS.
Ophtalmologie. . . . . DÉODATI.
O.R.L. . . . . CLAUX.
Pathologie chirurgicale. . . . . DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle. . . . . MM. BOURBON.
Chimie pharmaceutique. . . . . BLANC.
Matière médicale. . . . . VINCENT.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie. . . . . CAUJOLLE.
Pharmacie galénique. . . . . STANISLAS.
Zoologie. . . . . ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles. . . . . Mme CAUJOLLE.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Microbiologie. . . . . MM. BREUILLAUD.
Sciences physiques. . . . . PITET.
Toxicologie. . . . . BROUSSY (G.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal. . . . . M. ROCHE.
Secrétaire. . . . . BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MA MÈRE, A MON PÈRE

A MON ÉPOUSE

Avec toute ma tendresse et ma reconnaissance pour sa collaboration et son fidèle soutien pendant mes années d'études.

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GÉRAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique,

Médecin des Hôpitaux,

Membre titulaire de la Société Française de Neurologie.

Vous avez bien voulu nous accueillir dans votre Service et nous permettre de bénéficier de votre enseignement.

L'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être notre Président de Jury de Thèse s'ajoute à ces sentiments de vive reconnaissance.

Nous sommes heureux ici de vous exprimer notre vive gratitude et l'expression de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRU

Professeur à la Faculté.

Nous avions déjà apprécié la précision de votre enseignement au cours de nos études médicales.

Vous avez eu la bienveillance de nous aider pour ce travail en nous permettant d'utiliser les ressources de votre Laboratoire.

Nous vous exprimons nos vifs remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUT

Professeur agrégé de Pathologie Médicale.

Nous avions déjà suivi vos leçons à la Faculté et apprécié leur clarté et votre érudition.

La cordialité avec laquelle vous avez bien voulu nous faire profiter de votre enseignement à l'Hôpital et nous éclairer de vos utiles conseils nous a été un précieux encouragement.

Vous voudrez bien trouveé ici le témoignage sincère de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÈZES-RUEFF

Professeur agrégé de Médecine légale.

A la Faculté vous aviez su nous rendre attrayante une discipline quelquefois ingrate.

Nous vous remercions de l'obligeance de vos conseils et de l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RASCOL

Professeur agrégé à la Faculté.

Vous nous avez témoigné à l'Hôpital, au cours de nos stages, une bienveillante sollicitude et nous vous prions de croire à notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BÈS

Chef de Clinique Neurologique à la Faculté.

Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez guidé très amicalement dans l'élaboration de ce travail.

Vos conseils efficaces et votre parfaite connaissance de ces questions nous ont été d'un très grand secours.

Nous vous prions d'accepter ici le témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUY LECLERCQ

Membre de la Société Française de Cardiologie.

Son affectueuse sollicitude ne nous a jamais manqué au cours de nos années d'études.,

Qu'il veuille bien trouver ici un faible témoignage de notre fraternelle reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DE L'HOPITAL

A NOS AMIS

Nous remercions les LABORATOIRES SERVIER
pour l'aide qu'ils nous ont apporté
dans l'élaboration de cette Thèse

INTRODUCTION

*La Raubasine**, *alcaloïde du* Rauwolfia Serpentina, *dont la formule chimique est voisine de celle de la Yohimbine, a été étudiée depuis 1953.*

Alors que la Réserpine et la Rescinamide, alcaloïdes de même origine, étaient l'objet d'études nombreuses et d'une large utilisation clinique, la Raubasine était introduite plus récemment et plus timidement en thérapeutique.

Peut-être sa parenté avec la Yohimbine faisait-elle redouter les inconvénients de celle-ci chez des sujets athéromateux au système vasculaire fragile.

Cependant son utilisation clinique à des doses relativement faibles en avait montré la bonne tolérance et l'action favorable sur l'irrigation sanguine périphérique, coronarienne et même cérébrale. Des travaux récents ont porté sur des doses plus fortes et il est apparu qu'en dehors de ses effets sympathicolytiques et vaso-dilatateurs cet alcaloïde avait une action centrale non négligeable.

Nous avons donc été amenés à suivre dans le Service de clinique Neurologique du Professeur Géraud, quelques

---

* Spécialisée en France sous le nom d'Hydrosarpan (Lab. Servier).

expérimentations portant sur ce produit et avons essayé d'y appliquer de récents procédés utilisant les radio-isotopes, susceptibles de nous permettre d'en étudier l'action.

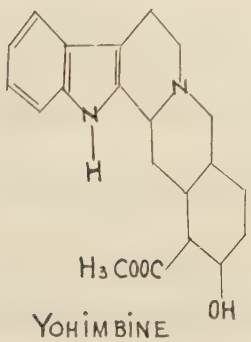
Nous nous proposons donc, après avoir fait le point des études pharmacologiques et cliniques dont nous avons eu connaissance, de présenter, avec les méthodes que nous avons utilisées pour apprécier les modifications éventuelles des lits vasculaires périphériques et des débits cérébraux, les observations que nous avons recueillies auprès des malades soumis à une cure de Raubasine à la dose relativement forte de 15 à 20 mg par jour.

LA RAUBASINE

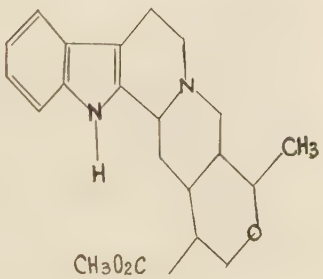
I. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES

A. Rappel pharmacologique

La Raubasine est une delta Yohimbine Ajmalicine dont la formule développée est proche de celle de la Yohimbine.



Yohimbine



Raubasine

La Yohimbine était connue comme un vaso-dilatateur périphérique mais paralysant des vaso-dilatateurs cérébraux (Villaret-Loeper) [27].

Sa parenté chimique avec la Raubasine impliquait donc certaines réserves dans l'utilisation de celle-ci. C'est Kroneberg [15 et 16] qui a précisé la ressemblance mais aussi les différences pharmacologiques entre les deux produits. Des travaux français ont montré par ailleurs que la Raubasine tendait à favoriser l'irrigation sanguine à la périphérie, mais aussi au niveau des coronaires et des artères du cerveau.

Il y aurait donc une action positive de la substance sur les troubles de la circulation cérébrale.

Comme la Yohimbine, la Raubasine est classée par Kroneberg dans le groupe des alcaloïdes adrénolytiques ou sympathicolytiques, la Réserpine et la Rescinamide appartenant au groupe des alcaloïdes sédatifs [7].

L'accent est mis par J. Servier (Thèse Lille, 1957) [26], sur cette activité sympathicolytique de plusieurs alcaloïdes du *Rauwolfia*, la Raubasine possédant entre autres le pouvoir d'inverser non seulement l'effet hypotenseur de l'adrénaline mais encore celui de la noradrénaline.

C'est donc une action à la fois sympathicolityque et adrénolytique que possède cet alcaloïde dont les effets sont bien différents de ceux de la Réserpine, essentiellement sédatifs.

Selon cet auteur, les effets de la Raubasine comprendraient :

1° Une action sur la circulation périphérique :

Sur vaisseaux isolés, la Raubasine exerce une action vaso-dilatatrice.

Sur l'animal entier on observe une diminution des résistances périphériques par vaso-dilatation périphérique avec augmentation du débit systolique et de l'amplitude des pulsations.

2° Une diminution — et à fortes doses une inhibition — du réflexe de libération du sinus carotidien.

3° Une action adrénolytique :

Cette action se manifeste surtout à doses élevées où l'on observe une inhibition et même une inversion du pouvoir de l'adrénaline.

Ainsi la Raubasine diminue ou inhibe les contractions provoquées par l'adrénaline sur l'utérus du lapin, son action d'ailleurs étant deux fois plus forte que celle de la Yohimbine.

A fortes doses, elle inhibe ou inverse l'action de l'adrénaline injectée sur l'animal entier.

4° Une action sédative nulle.

5° Une toxicité faible :

Elle est très peu toxique, 10 fois moins que la Yohimbine, sa dose léthale étant très élevée.

Par voie orale la dose léthale 50 chez la souris est de 500 ml par kilo au bout de 2 heures et de 400 à 450 au bout de 17 heures.

Nous retenons donc des travaux pharmacologiques effectués que la Raubasine possédant des analogies de structure et d'action avec la Yohimbine, ne paraît pas avoir la même action sur les centres. Elle a, par ailleurs, des effets différents de ceux de la Réserpine, donc l'action sédative est essentielle.

D'autre part, il semble que le produit utilisé à fortes doses possède des actions surajoutées à son action vasodilatatrice et son absence de toxicité autorise largement son utilisation clinique.

B. Etat des travaux cliniques.

Après les premières utilisations de la Raubasine, qui ont été faites en France (avec des doses faibles ne dépassant pas 6 mmg), H. Knoll, à l'hôpital de Munich, intéressé par l'action positive du produit sur l'irrigation sanguine et aussi par son action centrale, a voulu l'expérimenter plus largement.

Les auteurs avaient, en effet, mentionné une action favorable sur les troubles cérébraux qu'ils avaient expliqué par une amélioration du débit circulatoire cérébral [19, 22].

Cette expérimentation a porté sur un groupe présentant des aspects cliniques séniles et préséniles psychopathologiques, en majorité des scléroses cérébrales et également quelques cas de démences séniles, de maladie d'Alzheimer et d'atrophie de Pick.

Les doses utilisées étaient de 12 mmg par jour administrées pendant au moins cinq jours.

Les conclusions de l'auteur ont été qu'il pouvait s'agir d'une substance psychopharmacologique ayant un point d'attaque primaire sur le tronc cérébral et une action sur les fonctions de la sphère vitale. L'action centrale possible favorisant l'irrigation sanguine ne serait que secondaire.

Le produit a été parfaitement bien toléré, sans actions secondaires et H. Knoll en espérait d'heureux effets dans des cas de dépressions de différentes natures surtout chez des jeunes ne présentant pas les modifications organiques existant sans doute chez ses malades.

Une autre étude faite à la Nervenklinik de Brême (von G. Frankenstein) [8] portant sur 25 cas de cérébroscléroses et d'affections psychiatriques diverses,

concluait aussi à cette action de la Raubasine sur la sphère vitale à des doses de 9 à 24 mmg par jour. L'observation des malades a porté sur les constatations cliniques: pouls, température, tension artérielle, l'auteur se rapportant à d'autres travaux (Gonnard - Nechtschein - Schmitt) [11] pour les modifications de l'électroencéphalogramme.

Des travaux français ont été faits par la suite, et le Professeur Lian [18] a utilisé le dosage fort dans une cinquantaine de cas présentant des troubles de la circulation périphérique et coronarienne (1959-1960).

La posologie était régulièrement croissante pour atteindre 15 mmg à la troisième semaine. Ces doses fortes ont montré une action favorable (50 à 80 %), sur les troubles circulatoires périphériques, un peu moindre sur les troubles de l'irrigation coronarienne (50 %), et moindre encore dans les troubles mineurs de l'athérome cérébral, les plus difficiles à amender.

Enfin, le Professeur Bertrand [2] de Montpellier a fait une étude détaillée portant sur 33 observations de vieillards présentant diverses manifestations de la cérébro-sclérose, soumis à des doses importantes de 15 à 30 mmg de Raubasine pendant un mois. Cette étude a permis de conclure à un effet stimulant du produit dans ces cas de cérébro-sclérose.

La tolérance a été excellente au point de vue digestif et rénal à des doses de 30 mmg par jour.

Donc l'impression d'ensemble qui se dégage de ces travaux est l'excellente tolérance de la Raubasine à fortes doses.

En dehors des améliorations de la circulation périphérique et même coronarienne tous les auteurs sont d'accord pour noter un incontestable effet de stimulation sur les

manifestations cliniques de la cérébro-sclérose, en particulier sur les comportements psycho-affectifs, psychomoteurs et intellectuels.

Le mode d'action du produit est discuté :

Des hypothèses ont été soulevées et, selon l'une d'elles, il y aurait une action directe par un processus enzymatique sur le tronc cérébral s'ajoutant à la modification de la circulation cérébrale.

Ainsi, le Professeur BERTRAND pense que la discordance des effets sur la tension rétinienne et des comportements de l'électroencéphalogramme ne permet pas de retenir le mécanisme vasculaire, la Raubasine pouvant agir directement sur la substance réticulée.

Il y a, d'autre part, l'antagonisme pharmacodynamique du groupe des antisérotonines où figurent la Raubasine et l'Yohimbine, avec la Réserpine qui pourrait s'expliquer par la propriété que possède celle-ci de libérer la Sérotonine [23].

Ces points nous ont paru dignes d'intérêt, et les expérimentations faites jusqu'à ce jour n'ayant, semble-t-il, porté que sur les faits cliniques et l'étude de l'électroencéphalogramme sous Raubasine, l'application de nouvelles méthodes d'étude nous paraît susceptible d'apporter des renseignements nouveaux.

II. NOTRE EXPÉRIENCE CLINIQUE.

BUTS ET MÉTHODES

Nous avons expérimenté la Raubasine à forte dose chez une vingtaine de malades neurologiques que nous pouvons répartir comme suit :

— 13 vasculaires,

— 3 comitiaux,

— 3 traumatismes crâniens avec séquelles diverses,

— un syndrome confusionnel.

La majorité a été mise sous traitement pendant une moyenne de sept jours aux doses orales de :

— 10 mmg pendant 2 jours,

— 15 mmg pendant 2 jours,

— 20 mmg pendant 3 jours.

Ces malades ont été particulièrement suivis en ce qui concerne :

— la tension artérielle humérale,

— les pouls,

— électroencéphalogrammes,

— les effets psychiques et intellectuels,

— la tolérance.

En outre, chez sept de ces malades, la dilatation des lits vasculaires périphériques a été testée avant et après traitement par une méthode utilisant l'Albumine marquée à l'iode 131.

Chez six autres malades, les débits cérébraux ont été mesurés par une méthode dérivée de celle de KETY et SCHMIDT [13 et 14] mais faisant appel à un gaz marqué: le Crypton 85.

Nous exposerons ici les principes de ces deux procédés.

MESURE DE LA DILATATION DES LITS VASCULAIRES.

a) *Technique utilisée.*

Nous nous sommes servis de la technique exposée dans la thèse d'ANDRIESSENS (1960) [1] qui a fait également l'objet de publications de MM. GÉRAUD, BRU, BÈS, RASCOL [10 et 11].

Nous en rappelons brièvement le principe :

Le sang circulant du sujet est marqué par un corps radio-actif. Le rayonnement est enregistré de l'extérieur, dans un secteur choisi, par un détecteur suffisamment sensible. Toute modification de la capacité vasculaire dans ce secteur se traduira par une variation de la radioactivité qui sera immédiatement enregistrée.

Le traceur utilisé est la Sérum Albumine marquée à l'iode 131. Son rayonnement est suffisamment pénétrant pour être enregistré par comptage externe et la grosse molécule empêche la diffusion de l'isotope hors du lit vasculaire. En outre, la dose injectée qui est de l'ordre de 50 à 100 millicuries est réputée être innoffensive.

Un compteur à scintillation (modèle Tracelab P.20 B) est placé contre les téguments du sujet et permettra d'explorer la radioactivité d'une zone d'un diamètre de 9 cm environ.

L'enregistrement des variations du rayonnement est fait par un dispositif inscripteur qui permet de compter le nombre d'impulsions par intervalle de temps et de les rapporter ensuite sur une échelle millimétrée.

Dans notre expérimentation, le malade étant couché, le compteur est mis en place sur la face dorsale de son pied qui est maintenu solidaire pendant tout l'examen.

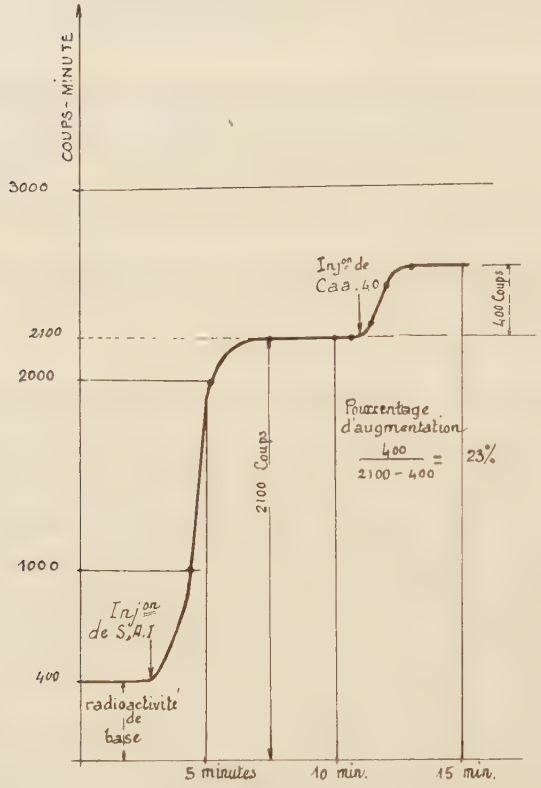
La radioactivité de base est alors enregistrée pendant quelques minutes, puis, il sera injecté dans une veine du pli du coude une dose de Sérum Albumine marquée à l'iode 131. La radioactivité au bout d'un temps correspondant au temps circulatoire pli du coude-pied s'accroît, puis après un laps de temps d'une dizaine de minutes, elle atteint un certain plateau lorsque l'homogéinisation du sang circulant est complète.

Il est procédé alors à une nouvelle injection intraveineuse d'un produit vaso-dilatateur. Nous nous sommes servis ici d'un produit de synthèse à action rapide, efficace et constante : le C.A.A. 40, dont les effets pharmacodynamiques peuvent être considérés comme voisins de ceux de la Raubasine.

La modification de la capacité vasculaire dans la zone du pied du sujet est traduite aussitôt par une montée de la radioactivité qui s'établit à un deuxième palier.

Les résultats sont répartis sur une première courbe dont l'aspect type est reproduit sur la figure n° 1.

I. COURBE-TYPE avant traitement à la RAUBASINE



b) *Applications aux malades traités par la Raubasine.*

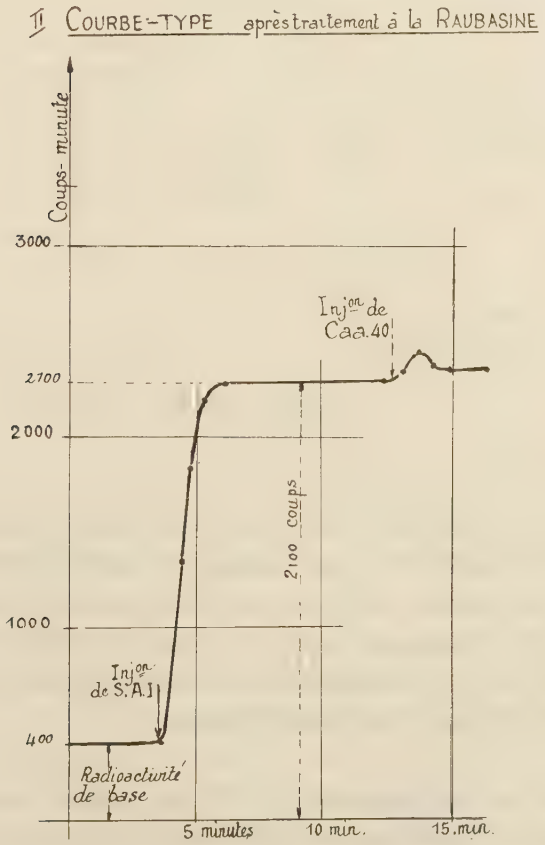
Ce test étant terminé, nous mettons notre malade sous Raubasine à fortes doses pendant quelques jours.

En fin de traitement, le même examen est renouvelé, une nouvelle courbe est obtenue; comparée à la première elle permettra une appréciation de l'efficacité de la thérapeutique.

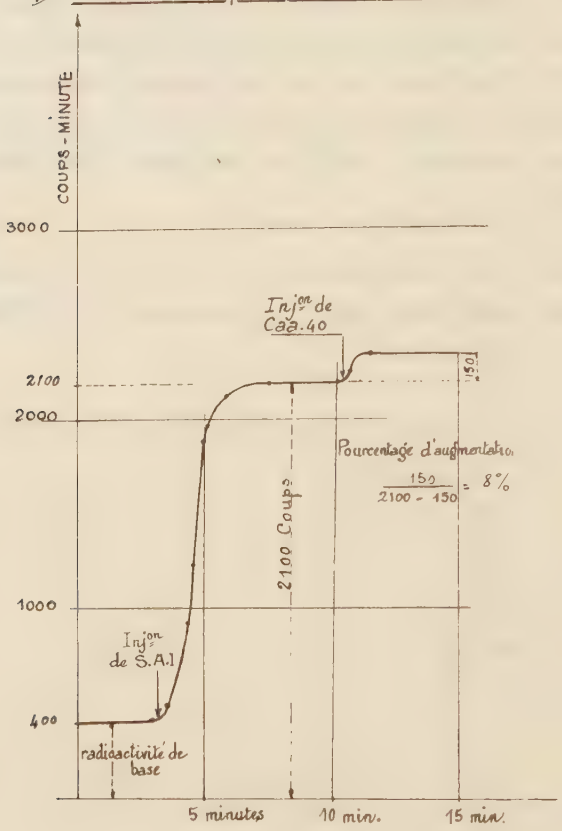
En effet, si dans ce deuxième test après injection de

C.A.A. 40, le pourcentage d'augmentation de la radioactivité est nulle ou beaucoup plus faible que dans le premier, on peut conclure que sous l'influence des doses orales de Raubasine, les lits vasculaires périphériques ont été dilatés au maximum puisqu'une autre drogue agissant par un processus similaire ne peut plus donner de réponse.

Nous avons reproduit (fig. 2 et 3) deux types de courbe obtenus après huit jours de traitement à la Raubasine.



III. COURBE-TYPE après traitement à la RAUBASINE



La pente d'installation de la radioactivité permet également d'obtenir des renseignements intéressants sur la vitesse circulatoire et l'état vasculaire avant et après traitement. Une confirmation de certaines hypothèses concernant l'action des vasodilatateurs et la régulation du débit sanguin pourrait ainsi être recherchée.

Il est des cas cependant où dès le premier examen le malade ne répond pas au C.A.A. 40. Il s'agit, en général,

de sujets artérioscléreux à lésions de scléroses avancées dont les lits vasculaires ne peuvent plus être dilatés. On peut alors être convaincu que la Raubasine n'aura pas plus d'effet que n'importe quelle autre thérapeutique médicale.

Nous nous sommes servis de cette méthode chez quelques-uns de nos malades; elle n'a donné lieu à aucun incident; inoffensive et peu douloureuse, elle a été facilement acceptée.

Les causes d'erreur sont peu nombreuses et faciles à déceler, elles proviennent en général d'une thérapeutique intempestive et il faut veiller à supprimer toute autre médication au moins 24 heures avant le premier test.

Cette méthode, bien qu'appliquée jusqu'alors dans un but purement expérimental, pourrait être utilisée dans l'avenir pour juger de l'opportunité de la mise en œuvre de la poursuite d'un traitement.

B. Mesure des débits cérébraux

La méthode utilisée dérive de celle décrite par Ketty et Schmidt en 1945 [13 et 14].

La détermination du débit repose sur les faits suivants:

Pendant l'inhalation d'un gaz inerte, la vitesse avec laquelle la concentration veineuse de ce gaz tend vers la concentration artérielle dépend du volume sanguin passant par l'organe étudié.

Les auteurs ont donc remplacé une partie de l'azote de l'air par du Protoxyde d'azote (dans la proportion de 10 à 15 %), et l'on fait respirer ce mélange gazeux au sujet.

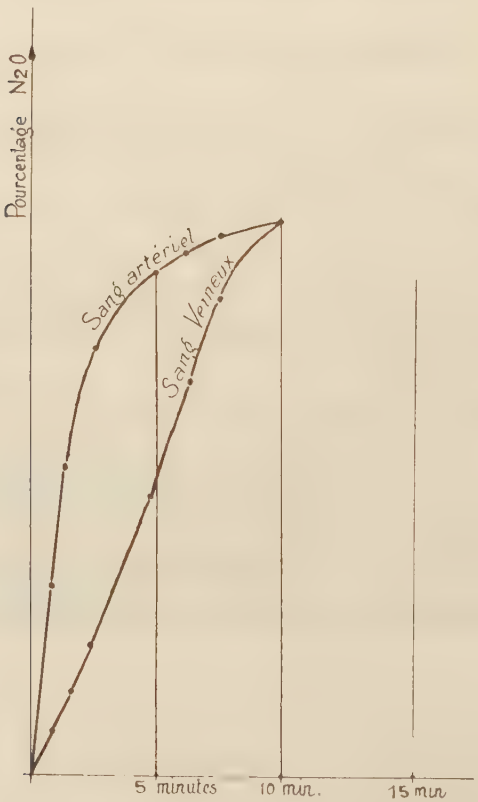
Conformément à sa solubilité, le N_2O diffuse dans le sang et les tissus, la concentration dans le sang artériel et le sang veineux montre d'abord une nette différence.

Peu à peu s'établit une égalité entre les pressions partielles dans l'artère et le cerveau et ceci d'autant plus vite que plus de sang chargé en N_2O traverse ce tissu.

Le coefficient de répartition entre sang et cerveau étant toujours constant, il suffit de suivre l'évolution des concentrations de N_2O dans le sang artériel et dans le sang veineux pour en déduire le débit cérébral. Ce débit sera d'autant plus grand que la différence artério-veineuse disparaîtra plus rapidement et inversement.

Il faut 10 minutes pour que s'établisse une égalité entre concentration dans le sang veineux et le sang artériel. Une série de prélèvements artériels et veineux pendant ce laps de temps permettra de tracer les courbes de concentration en N_2O (fig. n° 4). La surface limitée entre ces deux courbes est un des éléments qui permet le calcul du débit cérébral.

IV. Courbe de Kety & Schmidt



La valeur de ce débit exprimé en centimètre cube par minute pour 100 grammes de tissu cérébral est donné par l'équation suivante :

$$Dc = \frac{V.u \times S \times 100}{(A — — V)\ DT}$$

dans lequel :

V.u : représente la concentration veineuse en N_2O au temps U (ce temps étant égal à 10 minutes).

S : le rapport de solubilité de N_2O dans le cerveau et dans le sang.

A : la concentration artérielle en N_2O.

V : la concentration veineuse en N_2O.

(A — V) DT représente la surface inscrite entre les deux courbes de concentration.

Du point de vue technique, une des principales difficultés réside dans le dosage du N_2O dans les échantillons de sang prélevés : opérations qui demandent du temps et qui sont une fréquente cause d'erreur.

La technique de mesure du débit sanguin cérébral utilisée couramment dans le Laboratoire de la Clinique du Professeur Géraud est une modification de la méthode de Kety et Schmidt : elle est due à N. Lassen et O. Münck [20] qui ont proposé en 1954 de remplacer le N_2O par un gaz inerte radioactif, le Crypton 85.

Le principe est rigoureusement le même, mais la précision de la mesure est augmentée du fait que la concentration en gaz inerte des échantillons sanguins est une mesure de radioactivité, qui s'effectue de manière automatique.

Dix échantillons artériels et douze échantillons veineux sont prélevés dans une artère périphériue et dans le golfe de la jugulaire interne pendant les 14 minutes où le ma-

lade inhale l'air d'un système respiratoire clos contenant le Crypton 85.

Les courbes de saturation peuvent donc être construites de manière rigoureuse en raison du nombre accru de prélèvements. Le sang correspondant à chaque prélèvement est introduit dans des capsules hermétiques, qui sont disposées sur un passeur automatique d'échantillons. Chaque échantillon passe un temps fixe sous des tubes de Geiger Müller et la radioactivité correspondante est notée par des totalisateurs.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur les modalités et les modifications apportées à la technique originale : ces points doivent faire l'objet de plusieurs publications dans un avenir immédiat.

La précision de cette méthode est en tous cas assurée comme l'ont démontré N. Lassen et O. Münck : elle a été reconnue meilleure que celle de la technique du N_2O, et bien supérieure à celle des autres techniques de détermination du débit cérébral.

Ce procédé ayant été mis à notre disposition, il a paru particulièrement intéressant de l'utiliser chez quelques-uns de nos malades.

Depuis ces dernières années, l'effet cérébral de nombreuses substances vaso-dilatatrices et vaso-constrictives a été mesuré. Or, il a fallu reconnaître qu'en dehors de certains métabolites, aucune variation notable des débits n'avait été enregistrée et qu'il fallait admettre que les mécanismes de régulation de ceux-ci étaient certainement différents de ceux qui commandent la circulation périphérique.

Le calcul des débits avant et après Raubasine ne pouvait qu'apporter d'intéressantes précisions sur l'effet de cette substance sur l'irrigation cérébrale et sur la régulation des débits.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous présentons les observations dans l'ordre dans lequel elles ont été établies et ferons en dernier lieu la synthèse des résultats.

OBSERVATION N° 1

M... (Louis), 76 ans.

Renseignements cliniques.

— Ictus avec début d'hémiplégie gauche, le malade demeurant conscient et étant entrée dans le Service le 23 janvier 1962.

A l'examen on note :

— Une paralysie faciale de type central touchant le territoire du VII inférieur.
— Un léger déficit moteur aux membres supérieur et inférieur gauches.
— Des réflexes normaux, une sensibilité normale.
— Une tension artérielle à 16/8. Pouls à 65.
— Le malade s'est amélioré au bout de quelques jours et la tension artérielle est descendue à 14/8.

Traitement.

Raubasine à partir du 30 janvier 1962 :

— 10 mmg pendant 2 jours.
— 20 mmg pendant 2 jours.
— 30 mmg pendant 2 jours.

Dans ce cas, un épisode diarrhéique a paru le 6e jour, la cure a été continuée à 20 mmg, dose qui a été parfaitement bien tolérée.

Résultats.

— Tension stable, pouls inchangé.
— Comportement : psychisme non modifié par l'administration de Raubasine; état général amélioré.
— Un E.E.G. fait avant la cure avait montré un tracé plat sans anomalies et en fin de cure il demeure inchangé.

Le malade sort de l'hôpital sans séquelles neurologiques appréciables et dans un bon état général.

OBSERVATION N° 2

C... (Joseph), 60 ans.

Renseignements cliniques.

— Confusion mentale subaiguë chez un éthylique ancien, hospitalisé le 11 janvier 1962.
— A l'entrée, malade désorienté, atteint surtout de troubles amnésiques sans éléments fabulateurs.
— Examen neurologique sensiblement normal.
— Fond d'œil sans anomalies.
— Tension artérielle 15/7. Urée sanguine 0,40. V.S. normale.

Examens pratiqués.

— E.E.G. : tracé peu perturbé avec quelques signes involutifs discrets.
— Encéphalographie gazeuse : légère dilatation des ventricules.
— Débit cérébral mesuré le 5 février 1962 : résultat tout à fait normal, 56 cm^3 par minute.

Traitement.

Cure Raubasine avec :

— 5 mmg le premier jour.
— 15 mmg le deuxième jour.
— 20 mmg le troisième jour.
— 25 mmg les 5 jours suivants.

La tolérance est bonne, il n'y a pas eu de troubles digestifs ou rénaux.

Résultats.

— La tension artérielle et le pouls demeurent stables.

— Le comportement psychique est inchangé mais il faut noter avec un état général satisfaisant au moment de la sortie d'hôpital, une très bonne récupération de la mémoire.

— Le débit cérébral est contrôlé en fin de cure et on obtient le chiffre un peu surprenant de 103 cm^3.

OBSERVATION N° 3

L... (Marcel), 60 ans.

Hypertendu ancien, présentant depuis 1961 des troubles fonctionnels variés avec vertiges, céphalées, phénomènes dysesthésiques des extrémités.

Malade hospitalisé en janvier pour ces troubles accompagné de dysarthrie et vomissements.

Renseignements cliniques.

Examen neurologique :
— Signes cérébelleux importants.
— Nystagmus multiples.
— Dysarthrie.
— Ataxie motrice.
— Dysmétrie.

La sensibilité profonde osseuse est diminuée ou abolie.

L'examen général montre une tension artérielle élevée : 24/12 avec signes d'athéro-sclérose du fond d'œil au stade I.

Pendant le séjour dans le Service l'évolution se fait vers une aggravation progressive des signes cérébelleux.

Examens pratiqués.

— Une artériographie montre une thrombose d'une artère vertébrale.

Traitement.

— Le 5 février 1962 la cure de Raubasine est pratiquée : 10 mmg, puis 15, puis 20 mmg pendant 8 jours.
Il n'y a aucun signe d'intolérance.

Résultats.

— La tension artérielle s'abaisse à 18/10.
— Il y a une stabilisation de l'état neurologique.
Le malade sort du Service le 20 février 1962.

OBSERVATION N° 4

M... (Michel), 66 ans.

Démence sénile ayant motivé en 1961 une hospitalisation à Montauban. En janvier 1962, à la suite d'une apparition d'une comitialité, le malade est envoyé pour bilan dans le Service.

Renseignements cliniques.

— Examen neurologique négatif.
— Tension artérielle 14,5/8.

Examens pratiqués.

— Artériographie : on ne trouve pas de cause organique à l'apparition de cette comitialité.
— L'encéphalographie gazeuse met en évidence une augmentation importante de la corne temporale du ventricule latéral gauche.
— L'E.E.G. fait pnser à un état involutif discret : l'activité de base n'atteint pas la fréquence alpha, il y a quelques éléments théta et delta.
— Débit cérébral : nettement déficitaire avec 34,8 cm^3 minute.

Traitement.

— Raubasine : 10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg pendant 2 jours.
La tolérance est bonne.

Résultats.

— Baisse tensionnelle discrète portant sur la maxima : 13/8. Pouls stable.

— Un nouvel E.E.G. ne montre que très peu de modifications.

— Le débit cérébral donne un chiffre légèrement supérieur au précédent : 36,05 par minute.

— Le malade sort de l'hôpital le 22 février 1962.

OBSERVATION N° 4

D... (Fernand), 53 ans.

Hémiplégie récidivante chez un hypertendu.

Premier épisode déficitaire du membre supérieur gauche en novembre 1961 avec bonne récupération. Récidive au mois de décembre.

Hospitalisé dans le Service le 19 janvier 1962 pour nouveau déficit moteur du membre supérieur gauche prédominant à la main avec en outre une paralysie faciale gauche.

Renseignements cliniques.

— Du point de vue cardio-vasculaire on note une tension artérielle à 20/14.

— L'auscultation du cœur montre un clangor du deuxième bruit. Les pouls pédieux sont absents.

— Les troubles moteurs rétrocèdent à peu près complètement en quelques jours : on aurait pu penser à une atteinte périphérique, mais le réflexe stylo-radial restait vif.

— Le 30 janvier 1962, nouvelle aggravation de la paralysie faciale et de la paralysie du membre supérieur gauche.

Examens pratiqués.

— Le liquide céphalo-rachidien montre un taux d'albumine à 0,50 grammes. L'E.E.G. est perturbé à droite où il montre en permanence une activité delta peu ample mais polymorphe et surmonté de quelques activités théta.

— Une artériographie ne montre rien d'anormal.

— Une aortographie permet de visualiser la carotide primitive à son implantation et ne montre aucune thrombose débutante.

Traitement.

— Cure de Raubasine à fortes doses du 5 au 11 février :
2 jours à 10 mmg.
2 jours à 15 mmg.
2 jours à 20 mmg.

La tolérance est bonne bien que le malade soit fatigué par ces nombreux examens.

— La tension artérielle a légèrement baissé : 18/12.

— Le pouls est stable à 80.

— Un nouvel E.E.G. montre un tracé moins perturbé avec détériorations légères et diffuses.

Le malade est sorti de l'hôpital le 20 février 1962 avec un traitement à la Raubasine à doses plus faibles (6 mmg), Hydergine et Papavérine.

Le traitement semble avoir été suivi correctement mais le 14 avril une recrudescence des signes d'hémiplégie motive une nouvelle hospitalisation.

Deuxième hospitalisation :

Renseignements cliniques.

— Sur le plan neurologique, impotence absolue du bras gauche avec atrophie du moignon de l'épaule et troubles de la sensibilité du même bras avec important degré d'anesthésie.

— Sur le plan cardio-vasculaire la tension artérielle a baissé encore et est à 16/10.

Examens pratiqués.

— L'E.E.G. montre à nouveau un tracé très perturbé avec une amplitude très faible et une suppression presque complète du rythme alpha. Du côté droit, ondes delta avec majoration sur les régions frontales et temporales.

— Le débit cérébral est mesuré et donne le chiffre suivant : 40,6.

Traitement.

— Nouvelle cure de Raubasine du 7 au 15 mai aux doses progressives de 10 à 20 mmg.

La tolérance est à nouveau excellente avec stabilité de la tension artérielle et du pouls.

Résultats.

— Un nouveau débit cérébral est pratiqué et donne le chiffre de 42,3.

OBSERVATION N° 6

R... (Auguste), 54 ans.

Malade diabétique, hypertendu de longue date.
Rentre dans le Service le 6 février 1962 pour hémiplégie gauche progressive dont le début remontait à décembre 1961.

Renseignements cliniques.

— L'examen neurologique met en évidence une hémiplégie spastique gauche prédominant nettement au membre supérieur.
— L'examen cardio-vasculaire montre une atteinte vasculaire diffuse avec, en particulier au fond d'œil, des signes d'athérosclérose au stade 2.
— La tension artérielle était à 22/12.
— La glycémie était à 1,90 g, l'urée sanguine à 0,70.
— On notait une albuminurie à 0,50.
— Le débit cérébral mesuré le 16 février 1962 est nettement déficitaire avec 38,7 cm^3 par minute.

Traitement.

— Cure de Raubasine avec :
5 mmg le premier jour.
10 mmg les deux jours suivants.
15 mmg les deux jours suivants.
20 mmg les jours suivants.

A la dose de 20 mmg, le malade a présenté des phénomènes d'intolérance gastrique avec vomissements aussitôt après les repas. Etant donné le contexte, il est difficile d'affirmer qu'il y a eu une intolérance médicamenteuse.

Résultats.

— La tension artérielle demeure à 16/10, chiffre déjà atteint avant le début de ce traitement.

— Le pouls reste stable.

— Un nouveau débit cérébral pratiqué en fin de cure donne un chiffre à peu près analogue mais il n'est pas sûr ici que les comprimés de Raubasine aient été tous ingérés étant donné les troubles digestifs.

Malgré une amélioration passagère l'état du malade devait par la suite évoluer vers une insuffisance cardiaque dont il devait décéder le 22 mai.

OBSERVATION N° 7

B... (Abel), 55 ans.

Malade hypertendu dont les premières manifestations vasculaires remontent à 1958 où est apparue une claudication intermittente au niveau des membres inférieurs.

En 1961, survenue d'une hémi-parésie gauche à type de monoplégie prédominante avec dysarthrie.

Hospitalisation dans le Service le 1er février 1962.

Renseignements cliniques.

— Sur le plan neurologique, hémi-parésie gauche avec déficit moteur nettement plus marqué au membre supérieur et particulièrement au niveau des doigts.

— Les paires crâniennes sont intactes à l'exclusion d'une légère séquelle de paralysie faciale gauche.

— Sur le plan cardio-vasculaire, le bilan général montre d'importants phénomènes artériosiques.

— Le cœur est normal à l'auscultation.

— La tension artérielle à 18/7.

— Les artères sont dures et sinueuses avec diminution considérable de l'indice oscillométrique aux membres inférieurs.

— Le fond d'œil montre des altérations d'hypertension au stade 2.

L'évolution se fait vers une aggravation progressive des signes neurologiques après une amélioration passagère sous traitement à base d'Hydergine, Solurutine, Papavérine.

Examens pratiqués.

— L'E.E.G. montrait un tracé de discrète involution.

— Les examens artériographiques et aortographiques montrent de très nombreuses lésions cérébrales diffuses d'artériosclérose.

— Un débit cérébral pratiqué a donné le chiffre de 37,0.

Traitement.

La cure de Raubasine est entreprise le 27 février 1962 avec :

5 mmg pendant un jour.
10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg pendant 8 jours.

La tolérance semble avoir été excellente.

Résultats.

Le comportement du malade a montré une stimulation sur le plan psychique avec amélioration du côté intellectuel et de l'état général.

— La tension artérielle était stable, plutôt en légère baisse.

— Un nouveau débit cérébral a donné le chiffre de 30,2.

OBSERVATION N° 8

S... (Camille), 50 ans. Hémiplégie gauche chez un hypertendu hospitalisé en juillet 1961 après avoir présenté des manifestations d'hypertension intracrânienne pendant plusieurs jours.

Le malade est entré à l'hôpital en février 1962 à la suite de deux crises comitiales généralisées nécessitant un bilan.

Renseignements cliniques.

— La tension artérielle était à 17/9.

— On a noté des signes de stase veineuse au fond d'œil.

— L'examen neurologique a montré des réflexes sensiblement normaux.

Examens pratiqués.

— L'E.E.G. a montré des éléments pointus et quelques ondes lentes dans la région temporale droite.

— Une encéphalographie gazeuse révèle une dilatation du ventricule droit témoignant d'une atrophie de cette hémisphère consécutif à l'accident vasculaire.

Traitement.

— Le malade est mis sous Raubasine à titre expérimental pendant 8 jours aux doses progressives de 10, 15 et 20 mmg.
— Il n'y a eu aucun phénomène d'intolérance.

Résultats.

— La tension artérielle est restée stable, le pouls inchangé, on n'a noté aucune modification du comportement du malade qui est sorti de l'hôpital en excellent état général aussitôt la fin de la cure.

OBSERVATION N° 9

M... (Fernand), 63 ans.
Eclipse cérébrale avec obnubilation et dysarthrie ayant motivé l'entrée dans le Service le 7 mars 1962.

Renseignements cliniques.

Au point de vue cardio-vasculaire on note :
— un cœur normal à l'auscultation avec tension artérielle à 16/8;
— des phénomènes de claudication intermittente aux membres inférieurs sont apparus depuis deux ans. A ce point de vue on constate une abolition complète des pouls au niveau du membre inférieur gauche même au niveau de la fémorale;
— au fond d'œil on note des artères grêles sans hémorragies ni exsudats.

Examens pratiqués.

— Un électrocardiogramme montre des séquelles d'infarctus postérieur.
— L'E.E.G. donne un tracé peu perturbé avec quelques petits signes involutifs. L'artographie basse permet d'individualiser au niveau des deux bifurcations carotidiennes un grillotage des parois qui est en faveur d'un athérome.

Traitement.

— Cure de Raubasine du 17 avril 1962 au 29 avril 1962 avec :

10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg les 2 jours suivants et 20 mmg par jour les 10 jours suivants.

Il n'y a pas de phénomènes d'intolérance.

Résultats.

— La tension artérielle est restée stable à 16/8.
— Le pouls est en légère augmentation : de 65 il est passé à 80.
— Comportement : l'obnubilation notée à l'entrée avait déjà notablement régressée avant la cure de Raubasine. Il est difficile d'apprécier la part qui lui revient.

OBSERVATION N° 10

M. R..., 53 ans.

Ancien traumatisé crânien qui présente depuis 1961 une diminution de force musculaire plus marquée à gauche avec sensations de froid aux extrémités. Il entre dans le Service le 3 mars 1962.

Renseignements cliniques.

L'examen neurologique montre :
— Un déficit moteur important à la jambe gauche.
— Des réflexes tendineux vifs. Pas de signes de Babinsky.
— Au point de vue sensibilité une hyperesthésie de la moitié du corps.
— A l'examen cardio-vasculaire on ne trouve rien d'anormal : auscultation du cœur normale, les pouls périphériques sont susceptibles et à l'E.E.G. il n'y a pas de signes d'ischémie.
— La tension artérielle était à 15/4. Le pouls à 75.

Examens pratiqués.

— E.E.G. : légères anomalies avec signes de souffrance dans la partie moyenne de l'hémisphère droit.

— L'artériographie ne montre rien d'anormal.
— Des tomographies montrent une charnière occipito-atloïdienne anormale.
— On a pratiqué un test à la Sérum Albumine marquée qui montre une dilatation normale des lits périphériques après C.A.A. 40.

Traitement.

Cure de Raubasine à titre expérimental du 7 au 13 avril 1962 :

10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg les jours suivants.

La tolérance a été bonne.

Résultats.

— Pas de modifications de la tension artérielle et du pouls.
— Le malade accuse une sensation de réchauffement au niveau des extrémités.
— Le comportement est normal.
— Un nouveau test à la Sérum Albumine montre que les lits vasculaires sont dilatés par la Raubasine, puisque la réponse au C.A.A. 40 est très faible.

OBSERVATION N° 11

S... (Mohamed), 37 ans.

Traumatisme crânien en 1961 sans fracture, suivi de céphalées diffuses, permanentes avec sensations vertigineuses et acouphènes.

Le malade est hospitalisé le 6 avril 1962 pour un bilan neurologique.

Renseignements cliniques.

— L'examen neurologique ne montre rien d'anormal.
— La tension artérielle était à 14,5/8, le pouls à 62.
— Un électroencéphalogramme n'a montré aucune anomalie.

— On a pratiqué un test d'exploration vasculaire à la Serum Albumine marquée : celui-ci a montré une dilatation satisfaisante des lits vasculaires périphériques après une injection de C.A.A. 40.

Traitement.

— Le malade a été mis sous Raubasine à titre expérimental pendant une semaine à doses progressives de 10 à 20 mmg.

La tolérance digestive a été bonne mais il s'est plaint d'une aggravation des sensations vertigineuses et des céphalées.

Résultats.

— Il n'y a pas eu de modifications tensionnelles.

— Un nouveau test d'exploration vasculaire a été pratiqué et après injection de C.A.A. 40 aucune dilatation artérielle n'a été notée.

OBSERVATION N° 12

M. S..., 38 ans.

Comitialité tardive avec éthylisme : hospitalisé le 30 mars 1962 pour bilan.

Renseignements cliniques.

— Les examens ne révèlent rien d'anormal.

— Le pouls est à 75, la tension artérielle à 13,5/8.

Examens pratiqués.

— Liquide céphalo-rachidien : 0,35 d'albumine.

— Un E.E.G. montre dans la région temporale gauche des ondes lentes mêlées à des éléments pointus qui font la preuve de la comitialité.

— Le test de la Sérum Albumine marque une dilatation normale des lits vasculaires après injection de C.A.A. 40.

Traitement.

Cure expérimentale de Raubasine aux doses de :
10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg pendant 2 jours.
Tolérance excellente.

Résultats.

— Pas de modification tensionnelle. Pouls stable.
— Comportement normal.
— Un nouveau tracé électrique montre quelques éléments pointus mais pas de signes de localisation.
— Le test à la Sérum Albumine marquée montre une dilatation des lits périphériques à la Raubasine, la réponse au C.A.A. 40 étant très faible.

OBSERVATION N° 13

M. A..., 62 ans.

Une hémiplégie gauche chez un petit vasculaire a motivé l'entrée dans le Service le 13 avril 1962.

Renseignements cliniques.

— Au point de vue cardio-vasculaire, il n'y a rien de très anormal avec une tension artérielle à 16/10 et un pouls à 75.
— Au point de vue neurologique, on note un déficit moteur aux membres supérieur et inférieur gauches avec paralysie distale.

Examens pratiqués.

— E.E.G. : tracé régulier.
— Un test à la Sérum Albumine marquée a été effectué le 7 juin 1962 : le C.A.A. 40 n'a provoqué qu'une dilatation très restreinte des lits périphériques.

Traitement.

— Dès son entrée, le malade avait reçu un traitement avec Heptamyl et Papavérine.

— Concuremment, on a institué un traitement à la Raubasine :

10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg les 2 jours suivants.
20 mmg les jours suivants.

La tolérance semble avoir été bonne malgré un petit épisode diarrhéique le cinquième jour.

Résultats.

— On a noté une légère baisse tensionnelle : 14/8.
— L'état général s'est trouvé assez vite satisfaisant et on a noté une amélioration rapide du déficit moteur.
— Un nouvel E.E.G. a été jugé superposable au précédent.
— Une nouvelle exploration à la sérum Albumine marquée a été pratiquée et a montré une réponse plus nette au C.A.A. 40.

Le malade est sorti améliorée du Service le 4 mai 1962.

OBSERVATION N° 14

M. B..., 58 ans.

Apparition de vertiges et céphalées chez un traumatisé crânien dont l'accident remonte à janvier 1961, avec facteur éthylique.

Renseignements cliniques.

— L'examen neurologique montre des signes de polynévrite avec réflexes achilléens diminués et douleurs et fourmillements au niveau des membres inférieurs.
— On n'a rien noté d'anormal sur le plan cardio-vasculaire avec tension artérielle à 16/8.

Examens pratiqués.

— E.E.G. : le tracé est sans anomalies.
— Un test à la Sérum Albumine marquée montre des lits vasculaires répondant à l'injection du C.A.A. 40.

Traitement.

— Cure de Raubasine à titre expérimental le 27 avril 1962 aux doses suivantes :

10 mmg pendant deux jours.
15 mmg pendant deux jours.
20 mmg les jours suivants.

La tolérance a été excellente.

Résultats.

— La tension est demeurée stable ou en baisse légère.
— On n'a pas noté de modifications du comportement.
— Un nouveau test à la Sérum Albumine marquée est pratiqué et donne au C.A.A. 40 une réponse très inférieure à la précédente.

OBSERVATION N° 15

M. P... (Georges), 24 ans.

Comitialité à la suite d'un traumatisme crânien survenu en 1959. Le malade a été hospitalisé pour bilan neurologique le 25 avril 1962.

Renseignements cliniques.

— Au point de vue neurologique on note une instabilité avec oscillation à la position debout. Il y a un léger Romberg.
— D'autre part, il y a une anesthésie de l'hémicorps droit.
— Par ailleurs, on a noté une baisse de l'acuité visuelle avec décoloration de la pupille.
— Le reste de l'examen n'a rien montré d'anormal : la tension artérielle étant à 14/7.

Examens pratiqués.

— E.E.G. : tracé de dysfonctionnement légèrement irritatif.
— Test à la Sérum Albumine marquée montrant une réponse faible mais appréciable au C.A.A. 40.

Traitement.

— Ce malade est au Gardénal, Solantyl, à titre expérimental on a ajouté la Raubasine aux doses de :

10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg pendant 2 jours.

La tolérance a été très bonne.

Résultats.

— Le comportement n'est pas modifié.
— Le pouls et la tension artérielle sont demeurés stables.
— Un nouveau tracé électrique a montré davantage de signes irritatifs.
— Un test à la Sérum Albumine marquée n'a montré aucune réponse après l'injection de C.A.A. 40.

OBSERVATION N° 16

M. B..., 37 ans.

Sclérose multiloculaire, une nouvelle poussée ayant motivé l'hospitalisation le 14 mai 1962.

Renseignements cliniques.

A l'examen neurologique, on note de très nombreuses altérations avec surtout :
— Des signes d'irritation pyramidale avec clonus inépuisable et signe de Babinsky.
— Un syndrome cérébelleux très important avec nystagmus, ataxie, dysmétrie.
— Quelques troubles sphinctériens sans incontinence.
— L'examen général n'a rien montré d'anormal, la tension artérielle était à 12/7.

Examens pratiqués.

— E.E.G. : A peu près normal, mais les montagnes qui interrogent le sous-cortex semblent montrer une mise en jeu trop importante de ces structures.

Traitement.

— Cure expérimentale de Raubasine aux doses suivantes:
10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg les jours suivants.
La tolérance a été excellente.

Résultats.

— La tension artérielle et le pouls ne se sont pas modifiés.
— Le comportement est demeuré inchangé.
— Le tracé électrique est resté similaire mais on a noté cette fois quelques éléments pointus.

OBSERVATION N° 17

M^me^ L..., 63 ans.

Une syncope apparue brutalement après un bref épisode constrictif et douloureux thoracique a motivé l'hospitalisation en mai 1962.
Il y avait dans les antécédents des manifestations angineuses avec dyspnée d'effort.

Renseignements cliniques.

— L'examen neurologique est négatif.
— Du côté cardio-vasculaire on note :
— A l'auscultation du cœur un souffle systolique dur et râpeux au deuxième espace intercostal gauche.
— Les pouls sont faibles et difficilement perceptibles.
— La tension artérielle était à 15/12 et le pouls à 80.

Examens pratiqués.

— Un électrocardiogramme a montré des signes d'ischémie coronarienne.
— Un E.E.G. montre un rythme alpha instable et mêlé d'éléments rapides, donc un tableau d'involution.

Traitement.

— Cure de Raubasine le 4 mai 1962 aux doses de :

10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg les jours suivants.
La tolérance a été bonne.

Résultats.

— Légère baisse tensionnelle surtout marquée à la minima : 14/9.
— Légère augmentation du rythme des pulsations : 85.
— Pas de modifications du comportement. L'état général est demeuré satisfaisant.
— Un nouvel E.E.G. a été très peu modifié.
La malade est sortie de l'hôpital le 5 mai 1962.

OBSERVATION N° 18

M. ..., 55 ans.

Ce malade qui présente un état involutif d'origine vasculaire fut déjà hospitalisé en 1958 pour troubles de la mémoire, asthénie, irritabilité.
En 1961, il a déjà fait une hémiplégie gauche avec dysarthrie et baisse de l'acuité visuelle.
Il a été hospitalisé dans le Service le 1er mai 1962 pour état prédémentiel avec complexe tapageur et mélancolie.

Renseignements cliniques.

— L'examen neurologique montre des séquelles d'hémiplégie avec déficit moteur et exagération des réflexes aux membres supérieur et inférieur gauches.
— L'examen cardio-vasculaire montre :
Des bruits du cœur assourdis.
Des artères périphériques dures et sinueuses.
Des pouls pédieux, de faible amplitude.
Fond d'œil de gros signes d'athérosclérose.
Tension artérielle à 10/6. Pouls à 90.

Examens pratiqués.

— E.E.G. tracé sans anomalies.

— Un test à la Sérum Albumine marquée a montré une dilatation faible mais appréciable après injection de C.A.A. 40.

Traitement.

— Cure de Raubasine commencée le 15 mai 1962 à doses:
10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg les jours suivants.
La tolérance a été bonne.

Résultats.

— Il n'y a pas eu de modifications du pouls et de la tension artérielle.
— Le comportement du malade s'est trouvé inchangé avec cependant une diminution de l'anxiété.
— E.E.G. : tracé superposable au précédent.
— Le test à la Sérum Albumine marquée n'a pas montré de réponse à l'injection de C.A.A. 40.

OBSERVATION N° 19

E... (Marcelin), 64 ans.

Ictus cérébral chez un hypertendu, hospitalisé dans le Service le 11 avril 1962.

Renseignements cliniques.

L'examen neurologique montre :
— Un déficit moteur important à gauche.
— Un Babinsky bilatéral.
— Une hypoesthésie de l'hémicorps gauche.
— Une diminution de l'acuité visuelle et auditive.
A l'examen cardio-vasculaire :
— Les bruits sont assourdis.
— La tension artérielle est à 17/9. Pouls à 85.

Examens pratiqués.

— E.E.G. : bon tracé avec rythme alpha bien dessiné.

Traitements.

Le malade est depuis le 12 mai sous Nicyl, Papavérine : on ajoute à partir du 19 mai la Raubasine aux doses de :

10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg pendant 2 jours.

Très bonne tolérance.

Résultats.

— Baisse tensionnelle : en début de traitement 16/9; en fin de traitement 13/8.
— Pouls stable à 80.
— Comportement inchangé.
— Bonne récupération motrice.
— L'E.E.G. n'est pas modifié.

OBSERVATION N° 20

G... (Joseph), 65 ans.

Syndrome parkinsonien bilatéral, avec asthénie et petite poussée hypertensive, hospitalisé le 4 avril 1962.

Ce malade a fait en 1949 un syndrome alterne avec hémiplégie gauche et paralysie faciale droite.

L'hémiplégie a rétrocédé mais la paralysie faciale est passée au stade spastique.

Renseignements cliniques.

A l'examen neurologique on note :
— Une myotomie de l'hémiface droite.
— Une myoclonie du voile du palais.
— Des tremblements, des gestes saccadés, une parole hachée, des réflexes vifs.
— Un clonus inépuisable des membres inférieurs.
— L'examen des paires crâniennes fait penser à une atteinte du noyau ambigu.

A l'examen cardio-vasculaire,on note :
— Un bruit de galop.
— Fond d'œil avec artères grêles.
— Tension artérielle à 17/9.

Examens pratiqués.

— L'E.E.G. montre un tracé d'involution avec stigmates de détérioration prédominante dans la région temporale.

— Le débit cérébral est mesuré le 4 mai 1962 et donne le chiffre suivant : 40,0.

Traitements.

— Mis à la Raubasine du 10 au 21 mai 1962 aux doses de :

10 mmg pendant 2 jours.
15 mmg pendant 2 jours.
20 mmg pendant 8 jours.

Très bonne tolérance.

Résultats.

— Pas de diminution tensionnelle.
— Pouls stable.
— Petite amélioration du point de vue intellectuel.
— Un nouveau électroencéphalogramme montre une amélioration avec un tracé plus stable.
— Le débit cérébral après la cure donne un chiffre de 41,5.

IV. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

A. Faits cliniques

a) *Tolérance de la Raubasine à fortes doses :*

Sur les vingt malades que nous avons pu observer, la tolérance a été bonne sauf dans trois cas où nous avons observé quelques troubles digestifs mineurs. Nous avons constaté deux diarrhées. Dans le premier cas nous avons légèrement diminué les doses qui ont été ramenées de 30 mmg à 20 mmg, dans le second cas la diarrhée est survenue en fin de cure.

Nous avons observé chez un malade quelques vomissements mais celui-ci avait une azotémie élevée à 0,70, un diabète et un état général précaire; il se peut que ces vomissements aient eu une autre cause.

Un de nos malades qui présentait des céphalées aurait imputé à la thérapeutique l'accentuation de celle-ci, mais il y avait là peut-être un léger élément de sinistrose.

Donc, nous n'avons observé en dehors de ces quelques troubles digestifs, pas de troubles rénaux, pas de troubles cutanés, et, dans l'ensemble à ces fortes doses, le médicament a été parfitement bien toléré.

b) *Comportement.*

Nous avons eu sous l'effet du traitement quelques améliorations du psychisme et de l'activité intellectuelle. Il est difficile de juger exactement de l'effet de la Raubasine dans ces cas car les cures ont été d'une durée trop courte pour l'apprécier. En effet, nos résultats comparés à ceux obtenus par le Professeur BERTRAND ne sont absolument pas en contradiction avec eux mais celui-ci insistait dans son travail sur la nécessité de cures prolongées pour obtenir des améliorations psychiques qui n'interviennent guère avant le douzième jour.

c) *Tension artérielle.*

Nous avons noté peu de variations et dans quelques cas seulement de légères baisses.

Ceci ne nous a d'ailleurs pas surpris car nous ne considérions pas la Raubasine comme un médicament hypotenseur.

L'effet potentialisateur de la Raubasine sur la Réserpine étant connu (Professeur LIAN), nous avions laissé deux de nos malades à un traitement associant à la *Raubasine* l'Hydergine et la Papapérine (observations 13 et 19) : les baisses tensionnelles ont été nettement plus importantes dans ces cas.

On peut donc bien considérer que la Raubasine n'est pas un médicament hypotenseur mais qu'elle accentue l'effet des hypotenseurs.

B. Modifications de l'électroénèse

Nous avons pu grouper 10 malades chez lesquels un électroencéphalogramme avait pu être fait avant et après la cure de Raubasine. Chez ces 10 malades : 5 électroencéphalogrammes n'ont pas été modifiés et nous avons dans les 5 autres cas noté des modifications des tracés.

a) *Electroencéphalogrammes non modifiés.*

Parmi ces tracés nous avons d'abord relevé trois tracés normaux qui ne se sont pas trouvé modifiés : il s'agit des observations n^{os} 1, 13 et 18 concernant des malades vasculaires.

Deux autres tracés montraient des signes involutifs avant la cure et nous avons retrouvé ces mêmes aspects après cure.

Il s'agissait des observations n° 4 portant sur une démence sénile avec comitialité tardive et n° 17 concernant une maladie coronarienne avec état syncopal récent.

b) *Electroencéphalogrammes modifiés : parmi ces cinq cas nous avons relevé :*

— Dans deux cas deux majorations des signes irritatifs : il s'agissait de l'observation n° 15 d'un traumatisé

crânien présentant des crises comitiales et de l'observation n° 16 dans une sclérose multi-loculaire.

— Dans deux cas nous avons noté une nette amélioration des signes de détérioration : dans l'observation n° 5 où il s'agit d'une hémiplégie récidivente et dans le cas de l'observation n° 20 de malade parkinsonien avec atteinte bulbaire.

Dans un cas nous avons noté la disparition d'une localisation sur un tracé effectué sept jours après le tracé qui précédait la cure de Raubasine.

Nos renseignements concordent dans une certaine mesure avec ceux décrits dans le rapport du Professeur Bertrand, sauf en ce qui concerne la disparition des signes involutifs que nous n'avons pu retrouver dans nos observations. Il est vrai que là aussi le Professeur Bertrand faisait appel à des cures beaucoup plus longues.

C. Exploration des lits vasculaires périphériques

a) *Action sur la capacité vasculaire.*

Nous avons pu effectuer ces explorations avant et après Raubasine chez sept de nos malades et avons reporté les résultats dans le tableau suivant :

Observations	Augmentation de la capacité vasculaire après injection de C.A.A. 40	
	Avant Raubasine	Après Raubasine
N° 10	24 %	17 %
N° 11	24 %	0 %
N° 12	18 %	0 %
N° 13	4,5 %	18 %
N° 14	8 %	6 %
N° 15	12 %	0 %
N° 16	8 %	3 %

Nous avons eu une seule réponse discordante dans le cas n° 13. Il s'agissait d'un malade hémiplégique qui venait de recevoir avant le premier test au C.A.A. 40 un traitement avec Papavérine et Hydergine. Ceci pouvait expliquer l'absence de réaction à ce premier test par dilatation préalable sous traitement vaso-dilatateur.

Cette méthode d'exploration par les radio-isotopes met donc incontestablement en lumière l'effet vaso-dilateur de la Raubasine. Celui-ci avait d'ailleurs déjà été suffisam-

ment démontré par les faits cliniques (LIAN) [19], et par d'autres méthodes telle que la Fluorométrie [21].

Mais il nous a paru ici que nous avions là un moyen rapide et efficace de vérifier ces effets vaso-dilatateurs tant dans un but expérimental que thérapeutique puisqu'il peut permettre aussi de juger de l'opportunité de la poursuite d'un traitement.

b) *Action sur la vitesse circulatoire.*

A l'occasion de cette expérimentation, il nous a paru intéressant de nous faire une idée des variations de la vitesse circulatoire.

Nous nous référons ici aux travaux de A. BÈS (Thèse, Toulouse, 1959) [4], effectués dans le Service du Professeur GÉRAUD.

Etudiant la détermination par l'albumine marquée à l'iode 131 du débit cardiaque du basedowien, A. BÈS a consacré un chapitre détaillé à l'étude des vitesses circulatoires.

Nous avons mesuré nous-mêmes les vitesses circulatoires chez nos malades en calculant le temps qui sépare le début de l'injection de la Sérum Albumine iodée de l'arrivée des premières molécules enregistrées au compteur.

Avant la cure de Raubasine, ce temps variait entre 40 et 55 secondes mais après la cure il nous a semblé que ces temps paraissaient faiblement augmentés. Il nous est cependant difficile de systématiser nos résultats qui ont porté sur trop peu de cas dont on puisse tirer argument.

D'autre part, en nous reportant au travail de Morris et Blumgart (*Circulation*, mars 1957) [21], il nous apparaît qu'une vaso-dilatation influence la vitesse circulatoire dans deux sens opposés : d'une part, la résistance périphérique diminuant, la vitesse devrait être augmentée. D'autre part, le diamètre des vaisseaux augmentant la vitesse devrait être diminuée.

On peut donc penser ici mais cela n'est qu'une hypothèse, que ce dernier élément ait pris le pas et atteste une vaso-dilatation importante.

Nous avons trouvé des chiffres de vitesse circulatoire en général supérieurs à ceux qui avaient été trouvés par A. Bès car nous avons déterminé nos mesures à partir du circuit pli du coude-pied du côté opposé au lieu du circuit allant d'une veine du pli du coude à la veine symétrique. Ce trajet représente, en effet, le « tour circulatoire complet » qui a été mesuré par Lian et serait de 25 secondes chez l'homme. A. Bès, dans son travail, a d'ailleurs étudié en particulier la vitesse circulatoire dans la petite circulation, ce qui lui a permis une juste appréciation du point de la circulation où la vitesse se trouvait accélérée.

Nos constatations sur la dilatation d'ensemble des lits vasculaires périphériques par la Raubasine nous semblent ici, à la lumière de ces travaux, susceptibles de mériter des recherches ultérieures dans le but de connaître la part exacte qui revient à chaque portion de l'arbre vasculaire dans les variations de la vitesse circulatoire.

L'étude de ces vitesses circulatoires serait, en effet, susceptible d'apporter des précisions sur l'accélération éven-

tuelle du retour veineux dans les différents territoires vasculaires.

En définitive, nos mesures nous permettent de constater un ralentissement de la vitesse circulatoire dans le circuit « pli du coude-pied »; ceci peut être interprété comme témoignant d'une vaso-dilatation ou de l'ouverture de nouveaux circuits dans des territoires qui restent à préciser.

Les méthodes d'exploration dont nous venons de parler nous ayant permi d'apprécier la dilatation globale des lits vasculaires périphériques sous l'influence de la Raubasine, l'étude des débits cérébraux nous a semblé, d'autre part, susceptible d'apporter quelques précisions sur les modifications apportées sur ce produit à la circulation cérébrale.

D. Détermination du débit cérébral.

Ces explorations ont été effectuées pour nous par le Laboratoire d'Hémodynamique et de Métabolisme cérébral de la Clinique Neurologique, selon la technique mentionnée plus haut et qui utilise le Crypton 85 comme gaz inerte.

Nos déterminations ont été pratiquées chez six malades avant et après cure de Raubasine *per os* (20 mmg pendant huit jours).

Ces résultats sont contenus dans le tableau ci-dessous (nous avons écarté pour des raisons d'imperfection technique les examens pratiqués chez le malade C... (observations n° 2).

	DÉBIT CÉRÉBRAL cc/100 g/min.		DIFFÉRENCE AV en O^2 Vol. %		CONSOMMATION d'O^2 cc/100 g/min.	
	Avant Raubasine	Après Raubasine	Avant	Après	Avant	Après
Obs^{on} 5. Mil.	34,8	36,0	6,4	6,6	2,23	2,37
Obs. 6. Rol.	38,7	37,7	9,8	7,2	3,79	2,71
Obs. 7. Bri.	37,0	30,2	7,8	9,5	2,88	2,87
Obs. 5. Du.	40,6	42,2	5,1	5,8	2,07	2,45
Obs. 20. Ga.	40,0	41,5	8,0	7,0	3,2	2,9

On peut constater que les variations de débit après Raubasine sont peu importants et dans l'ensemble négligeables.

La Raubasine, dans les cas étudiés, n'a pas eu d'action appréciable sur le débit sanguin cérébral. Ceci rejoint les constatations récentes de Bernsmeier [3] et de Gottstein [12], ce dernier surtout a expérimenté l'action sur le débit cérébral de la Raubasine intraveineuse.

Il expérimente d'abord sur l'animal et constate que l'injection de Raubasine dans les artères vertébrales d'un chat, à la dose de 0,01 à 0,02 mmg/kg, provoque une élévation du débit cérébral de 20 à 30 % pendant 1 à 3 minutes. Par contre, la même dose en intraveineuses ne produira aucun effet.

Sur l'homme, il procède à cinq mesures de débits cérébraux avant et après injection intraveineuse de 6 mmg de Raubasine. Il n'enregistre aucune modification notable de ces débits.

Cet auteur obtient des résultats analogues, si on excepte le C.O.2, avec la plupart des substances vaso-dilatatrices utilisées actuellement en thérapeutique. Il note toujours une discordance entre l'injection intra-artérielle cérébrale et l'injection intraveineuse de ces produits.

Gottstein conclut en soulevant l'hypothèse que la relative stabilité des débits cérébraux est probablement due à une différence de seuil de réponse aux agents vaso-dilatateurs entre circuits cérébraux et circuits périphériques. L'effet vaso-moteur ne se fait sentir sur les vaisseaux cérébraux qu'après une vaso-dilatation déjà importante sur d'autres circuits occasionnant une baisse de pression sanguine générale notable. L'effet sur les débits de la modification de calibre des vaisseaux cérébraux serait compensée alors par cette baisse de pression et il ne pourrait s'ensuivre que de très faibles variations.

Quoi qu'il en soit, il est intéressant de voir combien ces travaux modernes ont confirmé les vues de notre Maître M. Riser qui, un des premiers, a soutenu l'originalité de la circulation cérébrale sur plusieurs points, et notamment son indifférence relative à plusieurs agents vaso-actifs sur les lits vasculaires périphériques.

L'étude du débit cérébral par ces techniques actuelles met en évidence qu'il n'est pratiquement pas de drogues vaso-dilatatrices qui aient la possibilité d'augmenter le débit cérébral de manière significative, stable et régulière. La circulation cérébrale apparaît remarquablement protégée à cet égard.

Cette absence d'action vaso-dilatatrice cérébrale de la Raubasine rejoint l'opinion qu'ont émis plusieurs auteurs selon laquelle son action centrale pourrait être le fait d'un processus enzymatique [2, 8].

Mais ceci demeure dans le domaine des hypothèses.

C'est donc l'intérêt de ces nouvelles méthodes de mesures susceptibles d'apporter des renseignements pharmacologiques sur des produits nouveaux à action cérébrale et d'orienter ainsi les thérapeutiques.

CONCLUSIONS

Nous avons utilisé la Raubasine à doses élevées de 15 à 25 mg par jour, chez des malades présentant diverses affections neurologiques mais principalement artériosiques et cérébro-scléreux.

Nous avons apprécié la tolérance sur le plan clinique, surveillé le comportement de l'appareil vasculaire, l'évolution des signes électroencéphalographiques; nous avons, en outre, essayé d'apprécier électivement l'action du produit en nous aidant de quelques méthodes d'exploration déjà utilisées pour d'autres recherches dans le service de Clinique Neurologique du Professeur GÉRAUD, notamment l'étude de la vaso-motricité périphérique après injection d'albumine marquée, et la détermination du débit cérébral à l'aide du Crypton 85.

L'étude de 20 observations au cours desquelles l'expérimentation clinique a été menée dans des conditions identiques, nous a permis de mettre en évidence la très bonne tolérance habituelle des malades à ce médicament. Il s'agissait, cependant, le plus souvent de vasculaires réputés fragiles, souvent cérébro-scléreux; les doses utilisées, quatre à cinq fois supérieures aux doses habituelles, n'ont entraîné dans la règle aucun effet secondaire désagréable ou préjudiciable. Elles n'ont pas eu d'effet hypotenseur appréciable, et ceci constitue un élément de sécurité chez des malades dont la circulation cérébrale

craint des modifications brusques de régime circulatoire. La Raubasine, même à doses fortes, apparaît comme un produit dont la maniabilité est confirmée par nos observations. Son efficacité clinique sur les manifestations de la cérébro-sclérose a été éprouvée par d'autres auteurs sur des périodes de traitement plus longues que celles auxquelles nous avons procédé. Nous avons plus spécialement, pour notre part, essayé de mettre en évidence l'action vaso-dilatatrice du médicament sur les lits vasculaires périphériques. Nous avons étudié pour cela, après injection d'albumine marquée à l'Iode 131, les modifications de la capacité vasculaire du pied sous l'effet d'administration prolongée de Raubasine *per os*. Nous avons recueilli des signes indirects en faveur d'une action vaso-dilatatrice du produit étudié. Le ralentissement habituel de la vitesse circulatoire est également en faveur d'une vaso-dilatation dans certains segments de l'arbre vasculaire, avec peut-être ouverture de nouveaux circuits.

L'étude des observations nous a permis, d'autre part, comme cela avait été établi par des travaux antérieurs, de constater que la Raubasine apportait des modifications à l'électrogénèse et souvent dans un sens favorable.

La mesure du débit sanguin cérébral a été effectuée sur six malades avant et après l'administration de Raubasine dans le Laboratoire d'hémodynamique et de métabolisme cérébral de la Clinique Neurologique ; les modifications du débit cérébral apparaissent négligeables, ce qui rejoint les conclusions des travaux effectués ailleurs après injection de Raubasine intraveineuse. Ceci ne saurait surprendre dans l'état actuel de nos connaissances sur la pharmacologie de la circulation cérébrale particulièrement pro-

tégée. Ceci doit amener à conclure que la Raubasine n'agit pas sur le cerveau par des modifications circulatoires globales et inciter à chercher un autre mode d'action cérébrale et métabolique susceptible d'expliquer l'efficacité clinique.

Ces résultats confirment, par contre, que la Raubasine n'est pas susceptible de mettre en danger la circulation cérébrale, même chez des sujets âgés et cérébro-scléreux auxquels elle peut être prescrite à doses fortes.

Le Président :

GÉRAUD.

Vu, *le Doyen.*

Pour le Doyen, l'Assesseur :

BLANC.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 7 juin 1962.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Andriessens (L.). — Contributions à l'étude de la vaso-dilatation périphérique par une méthode utilisant l'Albumine marquée à l'iode 131. *Thèse de Médecine*, Toulouse, 1960.

[2] Bertrand (L.). — Rapport d'expertise, Montpellier, 25 novembre 1961.

[3] Bernsmeier (A.). — Problem der hirndurchblutung. Sonderdruck Aus Zeitschrift fur Kreislaufforchung Band, 48, 1959, 278.

[4] Bès (A.). — Le débit cardiaque du basedowien, détermination par l'albumine marquée à l'iode 131. *Thèse de Médecine*, Toulouse, 1959.

[5] Calazel (P.), Cassagneau (J.), Esclavissat (M.), Bolinelli (R.), Ducuing (J.), Mériel (P.). — Etude du débit coronaire. *Archives des Maladies du Cœur*, n° 4, 1954, 289.

[6] Chollet (M.). — Etude clinique d'un nouveau vaso-dilatateur. *Thèse de Médecine*, 1957.

[7] Eichholtz (F.), Veigel (H.) und Seeman (J.). — Der antagomimus von convulsiven und spasmolytischen substanzen. *J. Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 77, 127, 1948.

[8] Frankenstein (G.). — Die Behandlung psychischer versagenzustand des hoheren lebensalters mit Raubasin. *Med. Klin.*, 1960, n° 38.

[9] Géraud (J.), Bru (A.), Bès (A.). — Méthodes d'études objectives des variations de la capacité vasculaire périphérique sous l'action des vasodilatateurs. Utilisation de l'Albumine marquée de l'iode 131. *Société de Biologie de Toulouse*, 10 juin 1960.

[10] Géraud (J.), Bru (A.), Bès (A.), Rascol, Andriessens (L.). — Efficacité comparée de certains vaso-dilatateurs périphériques par une méthode utilisant une Albumine marquée à l'iode 131. *Presse Médicale*, 18, 1961, 807.

[11] Gonnard et Nechtsein. — Action de la Raubasine sur l'électroencéphalogramme de lapin. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1959, CXIX, n° 3, 4.

[12] Gottstein (U.). — Der hirnkreislauf unter dem einfluss vasoaction substanzen, 1962.

[13] Kety (S.S.) and Schmidt (C.F.). — The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxyde in low concentration. *Am. J. Physiol.*, 143, 1945, 53.

[14] Kety (S.S.). — Quantitative determination of cerebral blood flow in man. *Methode in medical research*, I, 204, 1948.

[15] Kroneberg (G.). — *Naturwissenschaften*, 41, 1954, 215.

[16] Kroneberg (G.) und Achelis (J.D.). — Adrenolytische und sympaticolytische Wirkungen von zwei neuen Rauwolfia Alkaloïden « Raupin und Raubasin », am Blutdruck und an Nickhaut der Katze. *Arzneimittelforschg*, 4, 270, 1954.

[17] Kroneberg (G.). — Pharmacologie des Rauwolfia alkaloïdes: Raubasin. *Archiv. Experimental. Path. Pharmacol. Deutsch.*, 233, 1958, 72, 97.

[18] Lazorthes (G.). — Vascularisation et circulation cérébrale. Masson, édit.

[19] Lian (C.). — A propos du traitement médical des spasmes artériels et des artérites oblitérantes. *Presse Médicale*, n° 65, 1957, 1477.

[20] Lassen (N.A.) and Munch (O.). — The cerebral blood determined by the use of radioact Krypton. *Acta physiologica Scandinavia*, 1955, vol. 33, fasc. I.

[21] Moriss (L.E.) and Blumgart (H.L.). — Velocity of blood flow in health and disease. *Circulation*, 15, 448 March, 1957.

[22] Pieri (J.), Wahl (M.), Casalonga (J.), Ambrosi (G.), Doucet (R.). — Résultats de l'étude d'un nouvel alcaloïde sympaticolytique, la Raubasine, dans le traitement des artérites. *Presse Médicale*, n° 70, 1957-1959.

[23] Pieri (J.), Walh (M.), Casalonga (J.). — Application de la Raubasine au traitement de l'angine de poitrine et de l'atéro-sclérose cérébrale. *Presse Médicale*, 4, 10, 1958.

[24] Pletscher (A.), Parkhurst, Shore, Brodie (B.). — Possible mecanisme of reserpin action. *Science U.S.A.*, 1955, 122, 3, 74.

[25] Riser (M.). — La circulation cérébrale. *Revue de Neurologie*, 65, 1061, 1173.

[26] Sanders (R.J.) et Morrow (A.T.). — Localisation de courts circuits circulatoires par le Krypton 85. *Bulletin of the Johns Hopkins hospital*, 103, n° 1-7-58, 27, 31.

[27] Servier (J.). — Contribution à l'étude du Rauwolfia serpentina. *Thèse Pharmacie*, Lille, 1957.

[28] Villaret. . . *E.M.C. Therap.*, p. 25422-4.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 13

I. LA RAUBASINE : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES. 15

A. Rappel pharmacologique. 15

B. Etat des travaux cliniques. 18

II. NOTRE EXPÉRIMENTATION CLINIQUE. BUTS ET MÉTHODES. 21

A. Mesure de la dilatation des lits vasculaires 22

a) *Technique utilisée* 22

b) *Applications aux malades traités par la Raubasine*. 24

B. Mesure des débits cérébraux. 27

III. OBSERVATIONS. 31

IV. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS..... 53

A. Faits cliniques..... 53

a) *Tolérance de la Raubasine à fortes doses*.. 53

b) *Comportement*..... 54

c) *Tension artérielle*..... 54

B. Electrogénèse..... 55

a) *Electroencéphalogrammes non modifiés*... 55

b) *Electroencéphalogrammes modifiés*..... 55

C. Exploration des lits vasculaires périphériques..... 56

a) *Action sur la capacité vasculaire*..... 56

b) *Action sur la vitesse circulatoire*..... 58

D. Détermination du débit cérébral..... 60

CONCLUSIONS..... 65

BIBLIOGRAPHIE..... 71